

**PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR SOLID SODIUM CARBONATE DIALYSIS
AND METHOD FOR PREPARING THE SAME****Publication number:** JP2001327597**Publication date:** 2001-11-27**Inventor:** KAI TOSHIYA, YAMAMOTO KAZUYUKI, FUJIKI
KAZUTAKA, SATO MAKOTO**Applicant:** NIPRO CORP**Classification:****- International:** A61M1/14; A61M1/14; (IPC1-7) A61M1/14**- european:****Application number:** JP20000151515 20000523**Priority number(s):** JP20000151515 20000523

Report a data error here

Abstract of JP2001327597

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a pharmaceutical preparation for solid sodium carbonate dialysis which eliminates the possibility of inflammation and the generation of irritating odors during a granulation process step, has high uniformity of contents, maintains a stable pH value even after long-term preservation and eliminates the possibility of decomposition and coloration of glucose.

SOLUTION: This pharmaceutical preparation for solid sodium carbonate dialysis consists of two pharmaceutical preparations, an agent A containing at least ≥ 1 electrolyte selected from the group consisting of sodium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, potassium chloride and sodium acetate and a solid organic acid, for example, citric acid, and an agent B containing sodium carbonate. This method is for preparation of such pharmaceutical preparation.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P) (12) 公 開 特 許 公 報 (A) (11)特許出願公開番号
特開2001-327597
(P2001-327597A)
(43)公開日 平成13年11月27日(2001.11.27)

(51)Int.Cl.⁷ 識別記号 F I テーグート*(参考)
A 6 1 M 1/14 5 2 3 A 6 1 M 1/14 5 2 3 4 C 0 7 7
5 1 1 5 1 1

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 8 頁)

(21)出願番号	特願2000-151515(P2000-151515)	(71)出願人	000133036 ニプロ株式会社 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号
(22)出願日	平成12年5月23日(2000.5.23)	(72)発明者	甲斐 俊哉 大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会 社ニッショー内
		(72)発明者	山本 和幸 大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会 社ニッショー内
		(72)発明者	藤木 和隆 大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会 社ニッショー内
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 固形重曹透析用製剤およびその製造方法

(57)【要約】

【課題】 造粒工程中に引火したり刺激臭が発生するお
それがなく、含量均一性に富み、長期間保存後もpH値が
安定しており、さらにブドウ糖が分解および着色するお
それがない固形重曹透析用製剤を提供する。

【解決手段】 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化
マグネシウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムから
なる群から選ばれる一種以上の電解質および固体有機酸
例えばクエン酸を含有するA剤と、重曹を含有するB剤
との二つの製剤よりなる固形重曹透析用製剤およびその
製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質および固体有機酸を含有するA剤と、重曹を含有するB剤との二つの製剤よりなる固形重曹透析用製剤。

【請求項2】 前記固体有機酸は、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキサロ酢酸、イソクエン酸およびリンゴ酸からなる群から選ばれた一種以上の酸である、請求項1記載の固形重曹透析用製剤。

【請求項3】 前記電解質および固体有機酸を含有するA剤は、塩化ナトリウムを含む核粒子と、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有するコーティング層とからなり、かつ該核粒子が該コーティング層により覆われており、さらに固体有機酸が該核粒子および／または該コーティング層に含まれた製剤である、請求項1または2記載の固形重曹透析用製剤。

【請求項4】 前記電解質および固体有機酸を含有するA剤は、塩化ナトリウムおよび固体有機酸を含有する核粒子と、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムを含有するコーティング層とからなり、該核粒子が該コーティング層により覆われた製剤である、請求項1～3のいずれかに記載の固形重曹透析用製剤。

【請求項5】 前記電解質および固体有機酸を含有するA剤は、塩化ナトリウムを含有する核粒子と、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウムおよび固体有機酸を含有するコーティング層とからなり、該核粒子が該コーティング層により覆われた製剤である、請求項1～3のいずれかに記載の固形重曹透析用製剤。

【請求項6】 前記重曹を含有するB剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有する製剤である、請求項1～5のいずれかに記載の固形重曹透析用製剤。

【請求項7】 前記A剤はブドウ糖を含んでなる、請求項1～6のいずれかに記載の固形重曹透析用製剤。

【請求項8】 前記B剤はブドウ糖を含んでなる、請求項1～7のいずれかに記載の固形重曹透析用製剤。

【請求項9】 下記工程(1)～(3)を含む固形重曹透析用製剤の製造方法。

(1) 塩化ナトリウムを含む核粒子に、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有する水溶液の一部を噴霧し、乾燥させる工程、(2) 工程(1)で得られた生成物に、ブドウ糖粉末を混合する工程、および(3) 工程(2)で得られた混合物に、工程(1)で噴霧した電解質を含有する水溶液の残りを噴霧

し、乾燥させて電解質および固体有機酸を含有するA剤を得る工程

【請求項10】 前記工程(1)において、転動攪拌流動層造粒装置を用いて、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有する水溶液を、塩化ナトリウムを含む核粒子に噴霧する、請求項9記載の固形重曹透析用製剤の製造方法。

【請求項11】 前記工程(1)において、塩化ナトリウムを含む核粒子は固体有機酸を含んでなる、請求項9または10記載の固形重曹透析用製剤の製造方法。

【請求項12】 別途重曹を含有するB剤を得る工程を含む、請求項9～11のいずれかに記載の固形重曹透析用製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は固形重曹透析用製剤、すなわち重曹含有透析液を調製するための2剤型固形製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】腎機能が低下した患者に血液透析を実施する場合、患者の血液は人工腎臓中で浄化される。この人工腎臓の内部においては透析液が灌流し、透析膜を介して、該血液中の老廃物を透析液側に移行させることが一般に行われる。この透析液としては、酢酸透析液が広く使用されてきたが、近年、透析中の不快症状を激減させる重曹を使用するものに代替されてきている。

【0003】重曹を含む透析液は、通常、電解質成分（例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム）およびpH調整剤（例えば酢酸）を含む液状製剤（以下、液状A剤という）、重曹を含む液状製剤（以下、液状B剤という）の2種類の透析液製剤から調製される。これらの透析液製剤にはグルコースなどの糖が含まれる場合、または別に糖を含む製剤を混合する場合もある。

【0004】従来、液状A剤および液状B剤は所定濃度に調製された濃厚液の状態の販売され、これらを使用者が水で希釈して使用してきた。しかし、一回の透析で患者一人あたり約300Lの透析液を必要とするため、多数の患者に透析治療を行う場合、多量の濃厚液を使用し、水で希釈することが必要である。そこで、透析液を調製する人の負担を軽減し、省スペース化を計るため、粉末製剤化したB剤を使用する場合が多くなってきた。それに伴い、A剤を粉末化した2剤からなる固形重曹透析用製剤が近年開発されている。しかし、A剤にブドウ糖が含まれている2剤型固形重曹透析用製剤は、製造工程においてブドウ糖が加熱され、分解および着色するおそれがある。そのため、ブドウ糖を別包装にした3剤からなる固形重曹透析用製剤に比べて、安定性が維持される時間が短くなる。

【0005】粉末化した固形重曹透析用製剤として、重曹以外の電解質、ブドウ糖および液体酸よりなる粉末状のA剤と、重曹のみ、あるいは重曹および酢酸ナトリウムまたはブドウ糖よりなる粉末状のB剤、との二つの組成物よりなる透析用製剤が開示されている（特許第2749375号公報、特許第2751933号公報および特開平3-38527号公報）。これらの透析用製剤は、pH調整剤として液体酸である酢酸を用いたものである。しかし、酢酸は可燃性および揮発性であるため、造粒工程中に造粒装置内に添加すると引火したり、刺激臭が発生するおそれがある。また、前記透析用製剤を長期間保存した場合、該製剤中の酢酸が揮発し、水に溶解して透析液を調製した時に、該透析液のpH値が設定値よりも上昇する可能性がある。したがって、上記問題点を考慮して、これらの透析用製剤は、重曹以外の電解質およびブドウ糖を攪拌混合機で攪拌混合し、ついで粉砕機で粉砕した後、再び混合し、乾式造粒機で造粒した後、液体酸を配合して混合する乾式法（A）、および塩化ナトリウムおよびブドウ糖を攪拌混合機で混合し、流動層造粒機内で塩化ナトリウムと重曹以外の電解質を水に溶解させて得られる水溶液を噴霧しながら造粒した後、液体酸を配合して混合する流動層法（B）のいずれかの方法でA剤を製造している。しかし、上記（A）および（B）のいずれの方法で得られた透析用製剤も、製造工程中、ブドウ糖にかかる加熱時間が長いため、得られた製剤中のブドウ糖が分解および着色しているおそれがある。

【0006】一方、pH調整剤として固体有機酸を使用した透析用固形製剤は公知である（特開平6-335527号公報、特開平6-335528号公報、特開平8-92070号公報、特開平8-92071号公報、特開平8-169836号公報、特開平10-330270号公報、特開平11-114054号公報）。しかし、これらは一剤化した透析用固形製剤を提供するものであり、酸と重曹、および電解質と重曹の反応を防ぐことを重視したものである。また、これらの一剤型透析用固形製剤は多量の重曹を含んだものであるため、重曹を含まない2剤型透析用固形製剤のA剤に比べて、pH調整剤の含量割合が低くなり、その含量の均一性を保つことが困難である。また、従来2剤型透析用固形製剤の透析液調製装置を使用している医療現場において、該製剤を1剤型のものに切り替えた場合、該装置も一剤型用の装置に置き換える必要がある。さらに、これらの透析用固形製剤においても、上記したブドウ糖の分解および着色に関する対策が求められている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】上記事情に鑑み、本発明は2剤型透析用固形製剤でありながら、造粒工程中に引火したり刺激臭が発生するおそれがなく、長期間保存後もpH値が安定した固形重曹透析用製剤を提供することにある。また、該製剤はブドウ糖が分解および着色するおそれがないことが必要である。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために種々鋭意検討した結果、A剤に含まれるpH調整剤として固体有機酸を用い、さらに転動攪拌流動層造粒法を用いてA剤を造粒することにより、所期の目的が達成されることを見出し、本発明に到達した。

【0009】すなわち、本発明は塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質および固体有機酸を含有するA剤と、重曹を含有するB剤との二つの製剤よりなる固形重曹透析用製剤およびその製造方法である。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明におけるA剤は、好ましくは塩化ナトリウムを含む核粒子が、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有するコーティング層によって覆われた構造を有しているものが好ましい。また上記固体有機酸は、前記核粒子およびコーティング層のどちらに含まれていてもよいし、又は両方に含まれていてもよい。前記固体有機酸としては、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、アスコルビン酸、オキサロ酢酸、イソクエン酸およびリンゴ酸からなる群から選ばれた一種以上の酸が挙げられ、好ましくはクエン酸またはアスコルビン酸が用いられる。

【0011】上記核粒子に含まれる塩化ナトリウムは、固体状態であって、核粒子を形成するものであれば、いかなるものでもよいが、粒径が約75~1,700 μm の結晶状態であるものが好ましい。この核粒子は、塩化ナトリウムの他に、固体有機酸を含んでいてもよい。該固体有機酸は、本発明のA剤を製造するにあたり、粉砕せずにそのまま用いてもよいし、あらかじめ粉砕機や整粒機などにより、粒径75~1,700 μm の顆粒状に粉砕するか、あるいは湿式または乾式造粒にて同様のサイズの顆粒状に造粒してもよい。また、転動攪拌流動層造粒法または流動層造粒法にて、塩化ナトリウム粒子の表面に固体有機酸をコーティングして、75~1,700 μm の顆粒状に造粒しても差し支えない。また、この核粒子は、さらに塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム等の電解質を含んでいてもよい。ただし、前記核粒子に固体有機酸が含まれている場合に酢酸ナトリウムを含めると、両者が反応して酢酸を生成するため、好ましくない。これらの電解質も固体有機酸と同様、粉砕せずにそのまま用いてもよいし、粒径75~1,700 μm の顆粒状に粉砕するかまたは造粒して用いてもよい。

【0012】上記コーティング層は、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウムおよび酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有する。前記塩化カルシウムとしては、塩化カルシウム2水和物、塩化カルシウム1水和物、塩化カルシウム無水物な

どが用いられる。前記塩化マグネシウムとしては、塩化マグネシウム6水和物などが好ましく用いられる。また、前記酢酸ナトリウムとしては、無水酢酸ナトリウム、酢酸ナトリウム3水和物などが好ましく用いられる。さらに、前記コーティング層に含まれる電解質は、上記成分の他に、塩化ナトリウムを含んでいてもよい。該電解質は、水に溶解させて水溶液に調製して、上記塩化ナトリウムを含む核粒子に噴霧、乾燥され、該核粒子上にコーティング層を形成する。該水溶液中の電解質の濃度は15~50重量%が好ましく、25~40重量%が特に好ましい。該濃度が15重量%より低いと水溶液の量が多くなるため、コーティング時間が長くなり、50重量%より高いと該電解質が水に完全に溶解されず懸濁液になるおそれがある。また、前記コーティング層は上記固体有機酸を含んでいてもよい。該固体有機酸は、水に溶解させて水溶液に調製して、塩化ナトリウムを含む核粒子に噴霧、乾燥され、該核粒子上にコーティング層を形成する。該水溶液中の固体有機酸の濃度は10~50重量%が好ましく、20~45重量%が特に好ましい。該固体有機酸の水溶液の噴霧は、上記電解質の水溶液の噴霧と同時に進めてもよいし、その前後に進めてもよい。また、該水溶液には、塩化ナトリウムや塩化カリウムが含まれていてもよいが、これ以外の電解質を含むと、固体有機酸と該電解質が反応して塩を生成するため、好ましくない。

【0013】本発明におけるA剤は、遠心流動層造粒法、流動層造粒法、転動攪拌流動層造粒法などによって造粒することにより得られるが、好ましくは転動攪拌流動層造粒法が用いられる。該転動攪拌流動層造粒法には、好ましくは転動攪拌流動層造粒装置が用いられる。該転動攪拌流動層造粒装置とは、層壁近傍からの空気流による流動作用と、装置底部のローターの回転による転動作用により、前記核粒子を転動流動させ、前記水溶液中の成分を噴霧してコーティングする装置である。前記空気流の風量は、0.2~300m³/分が好ましく、特に0.5~200m³/分が好ましい。該風量が0.2m³/分より少ないと核粒子同士が凝集しやすくなる。また、300m³/分より多いと水溶液中の成分がスプレッドライ現象を生じやすくなり、さらに各粒子が受ける衝撃が大きくなるため微粉が生じやすくなる。また、前記ローターの回転数は20~1,000rpmが好ましく、特に50~500rpmが好ましい。該回転数が20rpmより低いとコーティング層の層厚が不均一になり、1,000rpmより高いとコーティングされた粒子同士の衝突や装置内壁との摩擦のためにコーティング層が削れるおそれがある。乾燥は排気温度25~70℃、好ましくは30~50℃で前記噴霧中に継続して行う。乾燥後の造粒物の含水率は、0~10%であることが好ましい。

【0014】本発明のA剤は前記核粒子またはコーティング層にブドウ糖を含んでいてもよいが、コーティング層にブドウ糖が含まれていることがより好ましい。該ブドウ糖は、あらかじめ粉碎機により、粒径45~1,700μm

の顆粒状に粉碎されていることが好ましい。また、ブドウ糖以外の糖成分、例えばマルトース、キシリトール、トレハロース等を必要により添加してもよい。ブドウ糖が前記核粒子に含まれる場合、前記A剤は転動攪拌流動層造粒法により造粒されたものであることが好ましい。その他の造粒法、例えば遠心流動層造粒法や流動層造粒法によって造粒された場合、得られたA剤中のブドウ糖が分解および着色しているおそれがある。ブドウ糖が前記コーティング層に含まれる場合、前記A剤の造粒方法に特に制限はなく、従来の方法で造粒できるが、該ブドウ糖は粉末の状態で、前記核粒子に前記コーティング層に含まれる化合物の水溶液を噴霧する工程中に混合されることが好ましい。その混合時期は、前記水溶液の10~90%を噴霧した後が好ましく、より好ましくは50~90%を噴霧した後である。前記水溶液の液量が10%より少ないコーティング初期に混合した場合は、ブドウ糖の熱による着色や分解が起こりやすくなり、90%より多い場合は、コーティング層の層厚が不均一になり、得られたA剤の含量が均一にならないおそれがある。ブドウ糖を混合した後、前記水溶液の残りの90~10%を再び、噴霧、乾燥させて、コーティング層を完成させる。本発明のA剤は、上記方法でブドウ糖を含有させることにより、製造工程中にブドウ糖にかかる加熱時間を短縮でき、得られたA剤中のブドウ糖が分解および着色しているおそれがない。

【0015】本発明のA剤の酢酸ナトリウムは、全量が水に溶解され、水溶液に調製されてコーティングに使用される必要はなく、その一部が粉末状態で、ブドウ糖粉末とともにコーティング工程中に混合されても良い。この場合、酢酸ナトリウム粉末の粒径は、約45~1,700μmであるものが好ましい。上記酢酸ナトリウムの一部を粉末状態で使用することにより、コーティングする水溶液の量が減り、コーティングにかかる時間が短縮できる。具体的には、前記酢酸ナトリウム全量の90%以下を粉末状態で使用するのが好ましく、より好ましくは80%以下、さらに好ましくは70%以下である。酢酸ナトリウムを粉末状態で使用する量が90%を越えると、コーティングする水溶液の量が少なすぎて、均一なコーティング層が形成されず、得られた固形重曹透析用製剤の含量が均一にならなくなるおそれがある。

【0016】本発明におけるB剤は、重曹を含有する製剤である。該重曹は、本発明のB剤を製造するにあたり、粉碎せずにそのまま用いてもよいし、予め粉碎機や整粒機などにより、粒径が75~1,700μm、好ましくは355~1,700μmの顆粒状に粉碎するか、あるいは湿式または乾式造粒にて同様のサイズの顆粒状に造粒してもよい。前記B剤は、重曹の他に、塩化ナトリウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウムからなる群から選ばれる一種以上の電解質を含有していてもよい。該電解質は、本発明のB剤を製造するにあたり、粉碎せずにそのまま用いて

もよいし、あらかじめ粉碎機や整粒機などにより、粒径75~1,700 μm の顆粒状に粉碎するか、あるいは湿式または乾式造粒にて同様のサイズの顆粒状に造粒してもよい。また、重曹とともにバーチカルグラニュレーター等の混合機内で均一に混合して、該混合物をローラーコンパクター等の乾式造粒機で造粒したり、流動層造粒装置や転動攪拌流動層造粒装置等で造粒してもよい。また、前記B剤はブドウ糖を含んでいてもよい。該ブドウ糖はあらかじめ粉碎機により、粒径45~1,700 μm の顆粒状に粉碎されているのが好ましい。また、ブドウ糖以外の糖成分、例えばマルトース、キシリトール、トレハロース等を必要により添加してもよい。

【0017】本発明の固形重曹透析用製剤は、前記A剤およびB剤の二つの製剤よりなり、該二つの製剤を所定の配合比で混合した後、水に溶解させて透析液に調製する。また、前記A剤およびB剤をそれぞれ水に溶解させて二つの水溶液を調製した後、両者を混合して透析液を調製してもよい。また、該A剤またはB剤を水に溶解させて水溶液を調製した後、残りの製剤を溶解させて透析液を調製してもよい。

【0018】本発明の固形重曹透析用製剤は、水に溶解させて透析液に調製した場合、該透析液が、例えば下記組成を有する。

Na ⁺	120~150	mEq/L
K ⁺	0.5~3	mEq/L
Ca ²⁺	1.5~4.5	mEq/L
Mg ²⁺	0.1~2.0	mEq/L
Cl ⁻	90~135	mEq/L
CH ₃ COO ⁻	5~15	mEq/L
固体有機酸	1~10	mEq/L
HCO ₃ ⁻	20~35	mEq/L
ブドウ糖	0.5~2.5	g/L

上記組成を有する透析液は、pH値が7.2~7.4であることが好ましい。

【0019】

【実施例】以下、本発明を実施例を用いてより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

【0020】【実施例1】塩化カリウム36.6g、塩化マグネシウム6水和物25.0g、塩化カルシウム2水和物45.1gおよび無水酢酸ナトリウム110.8gを精製水519.9gに溶解して水溶液を調製した。転動攪拌流動層造粒装置（マルチプレックス MP-01、パウレック社製）に、核粒子として平均粒径300 μm の塩化ナトリウム1,500gおよび平均粒径300 μm の無水クエン酸47.2gを投入し、給気温度80℃にて、ローター回転数300rpmおよび給気風量40 m^3/hr の条件下で、前記水溶液を噴霧すると同時に乾燥させた。20分後、前記水溶液の約50%をコーティングした時点で、平均粒径180 μm を有するブドウ糖粉末245.6gを前記造粒装置内に投入し、引き続き、前記工程で噴霧した残りの約50%の水溶液の噴霧を行い、平均粒径850 μm

を有するA剤を得た。別途、平均粒径100 μm の重曹3,000gをローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製）に投入し、乾式造粒法により粒径300~1,700 μm のB剤を得た。次いで、A剤の含量測定、含量均一性評価、安定性試験、A剤およびB剤より調製した透析液のpH値測定および安定性試験を実施した。これらの試験結果は下記に示す。

【0021】【実施例2】ブドウ糖粉末添加時期を、前記水溶液の約80%をコーティングした時点に変えた以外は、実施例1と同様の操作を行い、平均粒径900 μm を有するA剤を得た。別途、平均粒径100 μm を有する重曹をB剤とした。次いで、実施例1と同様の試験を実施した。その結果は以下に示す。

【0022】【実施例3】転動攪拌流動層造粒装置（マルチプレックス MP-01、パウレック社製）に、平均粒径300 μm を有する塩化ナトリウム1,477gを投入し、給気温度55℃にて、ローター回転数300rpmおよび給気風量40 m^3/hr の条件下で、無水クエン酸47.2gを精製水110gに溶解した水溶液を噴霧すると同時に乾燥させて、平均粒径300 μm を有する核粒子を形成した。塩化カリウム36.6g、塩化マグネシウム6水和物25.0g、塩化カルシウム2水和物45.1gおよび無水酢酸ナトリウム110.8gを精製水519.9gに溶解して、水溶液を調製した。転動攪拌流動層造粒装置（マルチプレックス MP-01、パウレック社製）に上記核粒子を投入し、給気温度80℃にて、ローター回転数300rpmおよび給気風量40 m^3/hr の条件下で、前記水溶液を噴霧すると同時に乾燥させた。30分後、前記水溶液の約70%をコーティングした時点で、平均粒径180 μm を有するブドウ糖粉末245.6gを前記造粒装置内に投入し、引き続き前記工程で噴霧した残りの約30%の水溶液の噴霧を行い、平均粒径850 μm を有するA剤を得た。一方、あらかじめ粉碎機で粉碎した、平均粒径80 μm を有する重曹223.9gおよび平均粒径80 μm を有する塩化ナトリウム88.5gを、バーチカルグラニュレーター（FM-VG25、パウレック社製）に投入し、ブレード240rpmおよびクロススクリー3,000rpmの条件下で10分間混合した。該混合により得られた顆粒をローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製）に投入し、乾式造粒法により粒径300~1,700 μm のB剤を得た。次いで、実施例1と同様の試験を実施した。その結果は以下に示す。

【0023】【実施例4】転動攪拌流動層造粒装置（マルチプレックス MP-01、パウレック社製）に、核粒子として平均粒径300 μm の塩化ナトリウム1,400gおよび平均粒径300 μm の無水クエン酸47.2gを投入し、給気温度80℃にて、ローター回転数300rpmおよび給気風量40 m^3/hr の条件下で、塩化ナトリウム100.0gを精製水239gに溶解した水溶液を噴霧すると同時に乾燥させて、平均粒径300 μm を有する核粒子を形成した。塩化カリウム36.6g、塩化マグネシウム6水和物25.0g、塩化カルシウ

ム2水和物45.1gおよび無水酢酸ナトリウム87.8gを精製水464.8gに溶解して、水溶液を調製した。転動攪拌流動層造粒装置（マルチプレックス MP-01、パウレック社製）に上記核粒子を投入し、給気温度80℃にて、ローター回転数300rpmおよび給気風量40m³/hrの条件下で、前記水溶液を噴霧すると同時に乾燥させた。35分後、前記水溶液の約90%をコーティングした時点で、平均粒径180μmを有するブドウ糖粉末245.6gを前記造粒装置内に投入し、引き続き前記工程で噴霧した残りの約10%の水溶液の噴霧を行い、平均粒径900μmを有するA剤を得た。一方、あらかじめ粉碎機で粉碎した、平均粒径80μmを有する重曹2223.9gおよび平均粒径80μmを有する無水酢酸ナトリウム88.5gを、バーチカルグラニュレーター（FM-VG25、パウレック社製）に投入し、ブレード240rpmおよびクロススクリー3,000rpmの条件下で10分間混合した。該混合により得られた顆粒をローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製）に投入し、乾式造粒法により粒径300～1,700μmのB剤を得た。次いで、実施例1と同様の試験を実施した。その結果は以下に示す。

【0024】〔実施例5〕塩化カリウム36.6g、塩化マグネシウム6水和物25.0g、塩化カルシウム2水和物45.1gおよび無水酢酸ナトリウム80.6gを精製水447.6gに溶解して、水溶液を調製した。転動攪拌流動層造粒装置（マルチプレックス MP-01、パウレック社製）に、核粒子として平均粒径300μmを有する塩化ナトリウム1,500gおよび平均粒径300μmを有する無水クエン酸47.2gを投入し、給気温度80℃にて、ローター回転数300rpmおよび給気風量40m³/hrの条件下で、前記水溶液を噴霧すると同時に乾燥させた。30分後、前記水溶液の約90%をコーティングした時点で、平均粒径180μmを有するブドウ糖粉末245.6gおよび平均粒径150μmを有する無水酢酸ナトリウム粉末30.2gを前記造粒装置内に投入し、引き続き前記工程で噴霧した残りの約10%の水溶液の噴霧を行い、平均粒径900μmを有するA剤を得た。また、別途、平均粒径100μmを有する重曹をB剤とした。次いで、実施例1と同様の試験を実施した。その結果は以下に示す。

【0025】〔比較例1〕塩化カリウム36.6g、塩化マグネシウム6水和物25.0g、塩化カルシウム2水和物45.1gおよび無水酢酸ナトリウム110.8gを精製水519.9gに溶解して、水溶液を調製した。転動攪拌流動層造粒装置（マルチプレックス MP-01、パウレック社製）に、平均粒径300μmを有する塩化ナトリウム核粒子1,500gを投入し、給気温度80℃にて、ローター回転数300rpmおよび給気風量40m³/hrの条件下で、前記水溶液を噴霧すると同時に乾燥させた。30分後、前記水溶液の約80%をコーティングした時点で、平均粒径180μmを有するブ

ドウ糖粉末245.6gを前記造粒装置内に投入し、引き続き前記工程で噴霧した残りの約20%の水溶液の噴霧を行い、平均粒径850μmを有する顆粒を得た。次いで、氷酢酸36.9gを前記造粒装置内に添加し、10分間混合して、平均粒径850μmを有するA剤を得た。一方、平均粒径100μmを有する重曹3,000gをローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製）に投入し、乾式造粒法により粒径300～1,700μmを有するB剤を得た。次いで、実施例1と同様の試験を実施した。その結果は以下に示す。

【0026】〔比較例2〕塩化カリウム36.6g、塩化マグネシウム6水和物25.0g、塩化カルシウム2水和物45.1gおよび無水酢酸ナトリウム110.8gを精製水519.9gに溶解して、水溶液を調製した。転動攪拌流動層造粒装置（マルチプレックス MP-01、パウレック社製）に、核粒子として平均粒径300μmを有する塩化ナトリウム1,500gおよび平均粒径300μmを有する無水クエン酸47.2gを投入し、給気温度80℃にて、ローター回転数300rpmおよび給気風量40m³/hrの条件下で、前記水溶液を噴霧すると同時に乾燥させた。40分後、前記水溶液の全量をコーティングした時点で、平均粒径180μmを有するブドウ糖粉末245.6gを前記造粒装置内に投入し、10分間混合して、平均粒径850μmを有するA剤を得た。一方、平均粒径100μmを有する重曹3,000gをローラーコンパクター（TF-MINI、フロイント産業社製）に投入し、乾式造粒法により粒径300～1,700μmを有するB剤を得た。次いで、実施例1と同様の試験を実施した。その結果は以下に示す。

【0027】〔試験結果〕上記実施例1～5および比較例1、2で得られた固形重曹透析用製剤のA剤について、電解質、クエン酸およびブドウ糖の含量測定、含量均一性の評価、安定性試験を行った。また、上記実施例1～5および比較例1、2で得られた固形重曹透析用製剤のA剤およびB剤を、処方濃度になるように水に溶解して透析液を調製した時の、該透析液のpH値の測定および安定性試験を行った。

【0028】（A剤の含量測定、均一性評価）上記実施例1～5および比較例1、2で得られた固形重曹透析用製剤のA剤から、任意に50gを6回採取し、それぞれを水に溶解させて500mlの水溶液を調製した。該水溶液中の各成分含量を測定し、理論値に対する測定した含量の平均値の割合（%）およびCV値（%）（変動係数）を表1に示す。なお、Na及びKは炎光光度計、Ca及びMgはイオンクロマトグラフ、酢酸イオン（AcO⁻）およびクエン酸はHPLC-UV、Clは硝酸銀滴定法、ブドウ糖は旋光度計によりそれぞれ測定した。

【0029】

【表1】

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	比較例 1	比較例 2
Na	99.5 (0.5)	99.4 (0.3)	99.1 (0.5)	99.7 (0.6)	99.5 (0.6)	101.4 (0.5)	99.5 (1.3)
K	97.6 (1.3)	99.1 (0.3)	99.0 (0.8)	97.5 (1.0)	98.7 (0.5)	97.8 (0.4)	99.7 (0.6)
Ca	98.2 (0.7)	99.1 (0.8)	98.2 (0.9)	98.8 (0.9)	99.8 (0.6)	101.3 (0.9)	97.9 (1.2)
Mg	98.2 (0.8)	98.8 (0.8)	97.8 (0.8)	98.5 (0.7)	99.5 (1.0)	98.0 (1.3)	98.8 (0.8)
AcO ⁻	97.7 (1.2)	98.5 (0.2)	99.3 (0.5)	98.7 (0.9)	99.1 (0.8)	89.2 (0.3)	97.5 (0.9)
Cl	99.8 (0.3)	99.0 (0.4)	99.3 (0.4)	99.9 (0.8)	99.9 (0.7)	98.8 (0.9)	100.5 (0.5)
酢酸	103.6 (1.2)	97.5 (1.6)	95.8 (1.3)	97.6 (0.9)	98.5 (1.0)	—	98.8 (1.1)
ブドウ糖	98.4 (1.6)	99.4 (0.6)	97.3 (0.8)	100.8 (0.5)	101.1 (0.6)	100.1 (1.8)	92.1 (9.6)

上段の数字 : (測定含量の平均値) / (理論値) × 100 (%)

下段の括弧内: CV値 (%)

【0030】表1から明らかなように、本発明の固形重曹透析用製剤のA剤はいずれも、各成分含量の平均値が理論値に近く、CV値も小さく、優れた含量均一性を示したことがわかる。一方、比較例1のpH調整剤として酢酸を用いて得られた固形重曹透析用製剤のA剤は、酢酸イオンの含量がかなり不均一であった。また、比較例2の核粒子にコーティング層に含まれる化合物の水溶液を、コーティングする工程が終了した後でブドウ糖粉末

を添加して得られた固形重曹透析用製剤のA剤は、ブドウ糖の含量が不均一であった。

【0031】(A剤の安定性試験) 上記実施例1～5および比較例1、2で得られた固形重曹透析用製剤のA剤50gを100×100mmのアルミ包材に封入し、(A) 25℃、60%RHで6ヶ月間、または(B) 40℃、75%RHで3ヶ月間保存した物について、袋内のA剤の着色を色差計(Z-300A、日本電色社製)により測定した。その結果を表2に示す。

【0032】

【表2】

	製造直後の着色	保存後の着色	
		(A)	(B)
実施例1	なし	なし	なし
実施例2	なし	なし	なし
実施例3	なし	なし	なし
実施例4	なし	なし	なし
実施例5	なし	なし	なし
比較例1	なし	なし	あり
比較例2	なし	なし	なし

【0033】表2から明らかなように、本発明の固形重曹透析用製剤のA剤は、長期間保存後も着色が認められなかった。一方、比較例1のpH調整剤として酢酸を用いて得られた固形重曹透析用製剤のA剤は、保存後に着色していた。

【0034】(透析液のpH値の測定および安定性試験) 上記実施例1～5および比較例1、2で得られた固形重曹透析用製剤のA剤およびB剤を、表3に示す処方にて水に溶解させて2,000mlの水溶液を調製し、透析液とした。該透析液のpH値をpHメーター(F14、堀場製作所

社製)により測定した。その結果を表3に示す。また、上記実施例1～5および比較例1、2で得られた固形重曹透析用製剤のA剤およびB剤の50gを、それぞれ100×100mmのアルミ包材に封入し、(A) 25℃、60%RHで6ヶ月間、または(B) 40℃、75%RHで3ヶ月間保存した。該袋内のA剤およびB剤を、表3に示す処方で水に

溶解させて2,000mlの水溶液を調製し、透析液とした。該透析液のpH値をpHメーター(F14、堀場製作所社製)により測定した。その結果を表3に示す。

【0035】

【表3】

	処方量		製造直後の pH 値	保存後の pH 値	
	A 剤 (g)	B 剤 (g)		(A)	(B)
実施例 1	16.4	4.7	7.20	7.29	7.30
実施例 2	16.4	4.7	7.22	7.28	7.33
実施例 3	16.2	4.9	7.24	7.34	7.32
実施例 4	16.2	4.9	7.27	7.35	7.36
実施例 5	16.4	4.7	7.25	7.29	7.32
比較例 1	16.3	4.7	7.56	7.78	7.77
比較例 2	16.4	4.7	7.22	7.35	7.36

【0036】表3から明らかなように、本発明の固形重曹透析用製剤から調製された透析液はいずれも、透析液として好ましい7.2～7.4というpH値を有しており、長期保存後も該pH値の上昇は見られなかった。一方、比較例1のpH調整剤として酢酸を用いて得られた固形重曹透析用製剤から調製された透析液は、該固形重曹透析用製剤調製時の酢酸の揮発により、透析液調製直後から透析液として好ましくない高いpH値を有しており、長期保存後は該pH値がさらに上昇した。

【0037】

【発明の効果】本発明の固形重曹透析用製剤は、pH調整剤として固体有機酸を用いることにより、酢酸を使用し

た固形重曹透析用製剤のように造粒工程中に引火したり、刺激臭が発生するおそれがない。また、該固形重曹透析用製剤を水に溶解させて調製した透析液は、調製直後から好ましいpH値を有しており、長期保存後も該pH値が上昇することがない。また、本発明の固形重曹透析用製剤は、好ましくは転動攪拌流動層造粒装置を用いることにより、含量均一性に優れた固形重曹透析用製剤を提供することが出来る。さらに、ブドウ糖の分解や着色がなく、長期保存安定性に富んだ固形重曹透析用製剤が得られる。また、酢酸ナトリウムの一部を粉末状態で添加することにより、固形重曹透析用製剤の製造時間を短縮することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 佐藤 誠
大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会社ニッショー内

Fターム(参考) 4C077 AA05 BB01 GG09 NN18 PP21
PP24 PP29